(AUS DER PSYCHIATRISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK [PROF. NISSL] UND DER BIOLOGISCHEN ABTEILUNG [PROF. v. DUNGERN] DES KREBS-INSTITUTS [WIRKL. GEH. RAT PROF. CZERNY, EXZELLENZ] ZU HEIDELBERG.)

BEITRAG ZUM STUDIUM

DER

WASSERMANNSCHEN REAKTION

UND IHRER

DIAGNOSTISCHEN ANWENDUNG IN DER PSYCHIATRIE.

I. ZUR METHODIK UND THEORIE DER REAKTION.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG

VORGELEGT

VON

ARTHUR KRONFELD.

VERLAGSBUCHHANDLUNG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1910

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN
FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT HEIDELBERG.
DEKAN: PROF. MENGE. REFERENT: PROF. NISSL.
1909.

SONDERABDRUCK AUS DER ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE
NEUROLOGIE UND PSYCHIATRIE ORIGINALIEN BAND I HEFT 3.

Seit die von Wassermann und seinen Mitarbeitern angegebene Komplementablenkungsreaktion bei Syphilis bekannt geworden ist, ist die Frage nach ihrer theoretischen Grundlage in einer reichen Literatur erörtert worden. Einen Beitrag zu diesen Erörterungen wollen auch die im folgenden niedergelegten Untersuchungen bilden, die an einem Material von 310 Liquores cerebrospinales und 158 Seren ausgeführt wurden. Sodann soll im zweiten Teile das klinische Ergebnis dieser Untersuchungen, das von den Resultaten der anderen Forscher nicht wesentlich abweicht, mitgeteilt werden. Es wurde bei diesen Untersuchungen darauf Wert gelegt, erstens die optimalen Mengenverhältnisse der einzelnen Komponenten der Reaktion zu bestimmen; und ferner, eine oder mehrere dieser Komponenten durch andere Stoffe zu substituieren. Bevor auf die Ergebnisse dieses Verfahrens und ihre Konsequenzen eingegangen wird, soll noch die allgemeine Anordnung der Versuche kurz geschildert werden. Es ist diese zur Genüge bekannt und oft genug erörtert worden, unterliegt aber hinsichtlich ihrer praktischen Ausführung bei den einzelnen Forschern so großen Schwankungen, daß es zweckmäßig erscheint, sie den Resultaten der Untersuchung vorauszuschicken.

Eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Flüssigkeit wurde mit einer bestimmten Menge Komplementserums und fallenden Mengen von Organextrakt oder Lipoidemulsion usw. gemischt und 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zugleich wurde eine 5 proz. Aufschwemmung von mehrfach gewaschenen Rindererythrocyten mit ihrem entsprechenden Amboceptor sensibilisiert. (Hammelblut war hier weit schwieriger zu beschaffen als Rinderblut, darum wurde letzteres gewählt.) Nach 2 Stunden wurde die sensibilisierte Erythrocytenaufschwemmung zentrifugiert und auf diese Weise das Serum, welches die jetzt verankerten Amboceptoren enthalten hatten und das vielfach hemmende Stoffe mit antikomplementärer Wirkung aufwies, ausgeschaltet. Der Zusatz des Amboceptorblutes ohne vorheriges Zentrifugieren ergab einige Male undeutlichere Resultate, besonders bei gleichzeitiger Benutzung von Kaninchenkomplementserum oder von Emulsionen mit stärker hemmender Nebenwirkung (Lecithin). Nach dem Zentrifugieren wurden die Erythrocyten erneut auf 5% aufgeschwemmt und je 1 ccm den Probierröhrchen der Versuchsreihe zugesetzt. Die Röhrchen

wurden alsdann anfänglich in den Brutschrank gestellt und nach 2 Stunden kontrolliert. Bald erwies es sich jedoch als zweckmäßiger, sie bei Zimmertemperatur stehen zu lassen; der Prozeß läuft dann langsamer, aber in gleicher Weise ab und ist so in seinen verschiedenen Phasen besser kontrollierbar.

Als Kontrollen jeder Versuchsreihen wurden folgende Untersuchungen angestellt:

1. Fallende Mengen Komplementes mit Amboceptorblut wurden bereits vorher auf die hämoytische Wirksamkeit des Komplementes ausgeprobt, und zwar im Brutschrank, um das Resultat rasch zu erhalten („Hämolytischer Vorversuch" von Wassermann und Meier). Es wurde dann im Hauptversuche die dreifache Menge der kleinsten komplett hämolysierenden Dosis benützt.
2. Zugleich mit der eigentlichen Versuchsreihe wurden die zu untersuchenden Flüssigkeiten allein mit dem hämolytischen System zusammengebracht.
3. Außerdem wurden die im Hauptversuch benützten Mengen des Organextraktes allein mit dem hämolytischen System vermischt.

Sowohl bei der zweiten wie bei der dritten Kontrolle wurde Komplement sogleich, Amboceptorblut dagegen erst nach 2 Stunden zugefügt.

4. Ferner wurden die zu untersuchenden Flüssigkeiten sowohl als auch der Organextrakt oder sein Substituens mit Amboceptorblut allein versetzt, um etwaige hämolytische Nebenwirkungen dieser Substanzen nicht zu übersehen.
5. Endlich wurde in einer großen Reihe von Fällen eine sicher positive Kontrollflüssigkeit mit untersucht. Nur bei großen Versuchsreihen, wo sicher positive Ergebnisse zu erwarten waren, wurde von dieser Kontrolle Abstand genommen.

Im Prinzip decken sich also diese Kontrollen mit den von Wassermann und Meier geforderten; sie gehen zum Teil sogar noch über sie hinaus.

In Einzelheiten weichen sie freilich von den Forderungen Wassermanns ab. So erstens darin, daß nicht mehr im einzelnen Falle nachgeprüft wurde, ob die mit Luesleberextrakt hemmenden Sera oder Liquores mit normalem Organextrakt in gleichen Mengen lösen. Neuerdings hat selbst Plaut diese Kontrolle fallen gelassen. — Zweitens wurden neben den einfachen Mengen des verwendeten Extraktes nicht nur die doppelten zur Kontrolle allein mit dem hämolytischen System nachgeprüft, sondern wir haben dadurch, daß wir überall mit (mindestens 4, meist mehr, bis zu 10) abgestuften Mengen Organextraktes arbeiten und alle diese Mengen zugleich auch im Kontrollversuch ausproben, ein sehr sicheres Mittel zur Beurteilung des Organextraktes und seiner Wirkung gewonnen. Additive Hemmungswirkungen können von den für uns eigentlich wichtigen um so leichter unterschieden und für die Versuchsanordnung ausgeschaltet werden, als wir in der oben geschilderten Weise durch Sensibilisierung der Erythrocyten und Abzentrifugierung des Amboceptorserums jegliche antikomplementäre Wirkung ausschalten außer der etwa im Organextrakt und in der Untersuchungsflüssigkeit gegebenen; und für diese beiden haben wir be-

sondere Kontrollen. An Stelle der schematischen Befolgung dieser Kontrolle mit den doppelten Extraktmengen ist es vielleicht zweckmäßiger, dann, wenn sich in einem der beiden übrigbleibenden Faktoren (Serum oder „Antigen"-Flüssigkeit) eine störende Anitkomplementwirkung zeigt, dessen Menge so zu variieren, daß diese Wirkung praktisch außer Betracht kommt.

Aus dieser Versuchsreihe, in der der Extrakt quantitativ abgestuft wird, geht also das Optimum der Wirksamkeit von bestimmten Mengen des Extraktes auf fixe Mengen von Komplement und zu untersuchender Flüssigkeit in jedem einzelnen Falle hervor. Mehrfach wurde nun in einer zweiten Versuchsreihe die zu untersuchende Flüssigkeit in fallenden Mengen mit dieser optimalen Menge Extrakt bei gleichbleibendem Komplement unter denselben Kautelen wie vorher zusammengebracht. Es wurde dabei beabsichtigt, die quantitativen Beziehungen der einzelnen Faktoren, die zum stärkeren oder schwächeren Ausfall der Reaktion beitragen, möglichst genau festzustellen.

Der Amboceptor gegen Rinderblutkörperchen wurde durch Vorbehandlung von Kaninchen mit Rinderblut in der üblichen Weise gewonnen. Er wurde mit Meerschweinchenkomplement und mit Kaninchenkomplement auf seine hämolytische Wirkung austitriert; und zur Reaktion wurde meist das Dreifache der mit dem betreffenden Komplemente komplett lösenden Minimaldosis verwendet. Bei einigen Versuchen kam auch die kleinste komplett lösende Dosis zur Anwendung, und zwar mit gleichem Resultat. Manwaring hat zu seinen interessanten Feststellungen sogar mit noch etwas kleineren Amboceptormengen erfolgreich gearbeitet.

Die Bauersche Modifikation haben wir aus Mangel an größeren Quantitäten Hammelblutes nicht nachgeprüft. Sie wäre auch für den Liquor cerebrospinalis ohnehin nicht anwendbar gewesen, da dieser keine präformierten, Hammelblutkörperchen auflösenden Stoffe (Amboceptoren?) enthält wie das Serum (Plaut). Im übrigen muß auf die Feststellungen Plauts und die experimentellen Nachprüfungen Isabolinskys verwiesen werden, nach denen der Gehalt dieser Stoffe im Serum ebenfalls ein quantitativ sehr wechselnder ist.

Die Forderung eines hohen Amboceptortiters wurde beibehalten. Der Titer eines und desselben Amboceptors für Kaninchen- und Meerschweinchenkomplement ist aber ein sehr verschiedener.

Das Komplement. Es kam sowohl Meerschweinchenkomplement als auch Kaninchenkomplement zur Anwendung. Das im menschlichen Serum präformierte Komplement, welches z. B. Stern benützt, wurde aus den gleichen theoretischen Erwägungen, wie wir sie gegen die Benützung der im menschlichen Serum vorgebildeten Hammelblutamboceptoren (Bauers Modifikation) geltend gemacht haben, durch

die übliche Inaktivierung der Sera unmittelbar nach der Entnahme und Abzentrifugierung, durch halbstündiges Erhitzen auf 56°, ausgeschaltet.

Die Wirksamkeit beider Komplemente auf Erythrocyten, welche mit einer dem betreffenden Komplement jeweils entsprechenden Menge Amboceptors beladen sind, ist eine nur quantitativ verschiedene. Meerschweinchenkomplement hämolysiert die Amboceptorblutkörperchen-Aufschwemmung schon in durchschnittlich 4—8fach geringerer Menge als Kaninchenkomplement; es ist also das intensiver wirksame und zugleich etwas stabilere Agens. Dieser reine Intensitätsunterschied verknüpft sich aber mit weiteren Unterschieden, sobald Organextrakt und die zu untersuchende Flüssigkeit hinzutreten. Die Unterschiede sind abhängig von der Art des Organextraktes und der Art der zu untersuchenden Flüssigkeit. Diese beiden Faktoren sind die wichtigsten der Reaktion; aus ihrer Bewertung geht dann auch die Bewertung der beiden Komplemente hervor.

Die Organextrakte und ihre Substituenten. Auf die Bedeutung der Art des Organextraktes für die Komplementablenkung ist mit Recht von fast allen Untersuchern der größte Nachdruck gelegt worden.

Marie und Levaditi ersetzten als erste die eigentliche Antigenflüssigkeit, den Extrakt aus Lebern syphilitischer Foeten, durch Extrakte aus normaler Leber, und sie eröffneten damit eine Reihe von Untersuchungen, durch welche die mannigfachsten Substanzen sich geeignet erwiesen, Wassermanns ursprüngliches Antigen zu vertreten. Neben die wässerigen Auszüge traten die alkoholischen. Weygandt stellte aus normaler Milz, Michaelis aus anderen menschlichen normalen Organen, Landsteiner und Pötzl aus spitzen Condylomen Extrakte her, die alle ein dem Extrakte aus luetischer Leber gleichartiges, nur der Intensität nach anderes Verhalten zeigten. An Stelle der verschiedenen menschlichen Organextrakte traten alsbald Emulsionen von Lipoidlösungen und ähnlichen, chemisch charakterisierbaren Substanzen. Mit schwankendem Erfolge wurde das Lecithin (Porges und Meier, Levaditi und Yamanouchi), Cholestearin (Fleischmann; Porges und Meier), glykocholsaure (Levaditi und Yamanouchi) und ölsaure Natron (Sachs und Altmann), Vaseline (Fleischmann) als „Antigen“ benützt und wirksam befunden; aus einigen dieser Stoffe wurde zuletzt ein besonderes zweckmäßig wirksames Gemisch empirisch ausgeprobt (Sachs und Rondoni, neuerdings Eisenberg und Nitsch). Gleichzeitig wurden die Organe verschiedener höherer Tiere extrahiert und als „Antigene“ zur Reaktion verwendet; und eine vergleichende Untersuchung ergab sogar die ausgesprochenere Wirksamkeit des alkoholischen Extraktes von Meerschweinchenherz (Landsteiner) über den luetischen Leberextrakt hinaus (Decastello und Ballner, Schatiloff und Isabolinsky).

Auf Grund dieser bisherigen Untersuchungen ist es ganz sicher, daß die Hemmungen der Hämolyse in der Versuchsanordnung Wassermanns nicht ausschließlich auf einer Antigen-Antikörperreaktion beruhen können. Daß diese Reaktion beim luetischen Leberextrakt

wenigstens eine Rolle spielen könne, dagegen spricht nichts; dafür freilich spricht ebensowenig.

Mag es sich nun aber auch nicht um eine Bindung von Antigen, Amboceptor und Komplement handeln, so ist damit — das betont sowohl Wassermann als auch neuerdings Plaut wieder mit Recht — die Spezifizität der Reaktion noch nicht in Frage gestellt. Es ist die zweite Formulierung Plauts in seinem Werke (S. 21) wohl denkbar, daß bei der Reaktion Stoffe in Frage kommen, „die ihre Entstehung der luetischen Infektion verdanken", d. h., ohne spezifische Antikörper von Amboceptorencharakter zu sein, doch Reaktionsprodukte darstellen, die irgendwie durch die syphilitische Noxe und deren Wirkungen entstanden. Diese Annahme hat einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit für sich; mehr läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen nicht darüber sagen. Ebenso ist alles über die Art der Reaktion Gesagte vorläufig noch Hypothese; und es ist unentscheidbar, ob es sich um Lipophilie der spezifischen Luesantikörper (Wassermann), um unspezifische, aber bei Syphilis gehäuft eintretende Stoffwechselprodukte und deren Autoantikörper (Braun und Weil) oder um kolloide Adsorptionsphänomene (Seligmann, Michaelis) oder endlich um „Komplementzerstörung" durch einen irreversiblen Prozeß handelt (Manwaring).

So weit gingen die Resultate der bisherigen Nachprüfungen durch Veränderung des „Antigens"; und aus ihnen geht hervor, was von einer solchen Nachprüfung eigentlich zu erwarten ist: eine Entscheidung über die Spezifität der Reaktion kann aus ihr nicht gefolgert werden. Wohl aber besteht die Möglichkeit, durch diese Variation der als Antigen dienenden Flüssigkeiten die einzelnen Bedingungen des Zustandekommens der Reaktion bis zu einem gewissen Grade kennen zu lernen und zu beeinflussen.

Zu den vorliegenden Untersuchungen wurde benutzt
ein alkoholischer Extrakt aus kongenitalluetischer Leber,
ein alkoholischer Extrakt aus Schweineleber,
ein alkoholischer Extrakt aus Meerschweinchenherz,
eine alkoholische Lösung von Lecithin,
ein wässriger Extrakt aus der Leber eines Paralytikers,
ein alkoholischer Extrakt aus der Leber eines Paralytikers,
ein wässriger Extrakt aus dem Gehirn eines Paralytikers,
ein alkoholischer Extrakt aus dem Gehirn eines Paralytikers.

Diese Extrakte wurden jeweils sowohl mit Meerschweinchenkomplementserum als mit Kaninchenkomplementserum für die Untersuchung von Liquor und von Serum ausprobiert.

Der alkoholische Luesleberextrakt wurde uns von Herrn Dr. Taege in Freiburg freundlichst überlassen; ein wässeriger Auszug von lue-

tischer Leber eines Fötus hat mir nicht zur Verfügung gestanden. Was die beiden anderen wässerigen Auszüge (aus Gehirn und Leber eines Paralytikers unmittelbar post mortem gewonnen) anlangt, so waren sie in einigen wenigen Versuchen weit schwächer als die gleichzeitig gewonnenen alkoholischen Extrakte und wurden überdies nach so kurzer Zeit unbrauchbar, daß ich über sie kein abschließendes Urteil habe, sie aber auf Grund dieser Tatsache nicht für sehr zweckmäßig halten kann.

Die übrigen alkoholischen Extrakte, die ich selber herstellte, wurden genau nach den Vorschriften von Levaditi und Yamanouchi angefertigt.

Das betreffende Organ wurde ganz frisch so fein als möglich zerkleinert, dann 1:4 mit Methylalkohol aufgenommen, mehrere Stunden geschüttelt, dann 24 Stunden bei 37° stehen gelassen, endlich die Flüssigkeit abzentrifugiert. Es wurde mit Methylalkohol statt mit dem üblichen Äthylalkohol extrahiert, weil ersterer geringere destruktive Nebenwirkungen auf die Erythrocyten hat als letzterer. In einem Falle extrahierte ich Schweineleber mit Äthylalkohol (96%), ließ diesen dann im Laufe mehrer Stunden bei 40° abdunsten und nahm den Rückstand mit Methylalkohol so auf, daß eine 1 proz. Lösung entstand. Der Wirksamkeit des Extraktes hat dieses Verfahren nicht geschadet.

Die Extrakte wurden dann mit der fünfzehnfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung emulgiert und arbeiteten mit Meerschweinchenkomplement sehr gut; als die optimalen Mengen für die Versuchsanordnung ergaben sich

Extraktemulsion: 1,2 0,8 0,5 0,4 0,2 0,1 0,05 ccm

a) Serum 0,1 ccm,
   Meerschweinchenkomplement 0,05—0,1 ccm,

b) Liquor cerebrospinalis 0,2 ccm,
   Meerschweinchenkomplement 0,03—0,05 ccm.

Doch arbeiteten — und darin können wir Plauts Beobachtungen bestätigen — die einzelnen Extrakte verschieden gut: mit Seren am besten zweifellos, wie sich in einer größeren Reihe von Parallelversuchen nach der Stärke der Hemmung ergab, der Luesleberextrakt und der Meerschweinchenherzextrakt; etwas weniger gut sodann der Schweineleberextrakt; etwas schlechter die beiden alkoholischen Paralytikerorganextrakte. Der Meerschweinherzextrakt hatte aber vor dem Luesleberextrakt den Vorzug größerer Haltbarkeit und geringerer alleinhemmender Wirkung, so daß er in denselben Mengen wie für Serum (besser freilich nur in den halben Mengen) mit Liquor und der halben Komplementmenge brauchbar war.

Hier muß indessen noch hervorgehoben werden, daß diese vergleichsweise Bewertung der Extrakte nur auf die obengenannten einheitlichen Konzentrationen und Quantitäten beziehbar sind. Es handelt

sich, wenn man von den hemmenden Substanzen der Extrakte absieht, immer nur um Intensitätsdifferenzen in der Wirkung, um ein plus oder minus an wirksamen Stoffen, die in Lösung gegangen sind. Man kann jeden einzelnen Extrakt durch entsprechende Abänderung seiner Konzentration (Emulsion in mehr oder weniger physiologischer Kochsalzlösung) und seiner zur Anwendung kommenden Menge zu einem Optimum von Wirksamkeit bringen, und diese Optima zeitigen dann bei gleicher Untersuchungsflüssigkeit auch das gleiche Ergebnis — immer vorausgesetzt, daß die Menge der alleinhemmenden Stoffe im Extrakte so gering ist, daß sie in den angewendeten Quantitäten keine Rolle spielt. Dieses Herumprobieren erfordert allerdings eine gewisse Kenntnis der Extrakte; und für die klinische Praxis ist die schematische Anwendung eines „hochwertigen" Standardextraktes, wie sie Plaut vorschlägt, wünschenswerter.

Was nun das Lecithin und seine Verwendung an Stelle von „Antigen" in der Reaktion anbelangt, so wurde eine 1 prozentige Standardlösung von Lecithin in Methylalkohol verwendet, ursprünglich Ovolecithin Merck, später im Krebsinstitut aus Eiern hergestelltes. Von der Standardlösung wurde ein Teil mit 9 oder 15 Teilen physiologischer Kochsalzlösung emulgiert, und von dieser Emulsion wurden zu je 0,2 ccm Liquor oder je 0,1 ccm Serum solche Mengen zugesetzt, die einer absoluten Menge von 0,004, 0,002, 0,001, 0,0005 g reinem Lecithin entsprachen. Es durfte sich in jedesmal anzustellenden Kontrollversuchen mit der Lecithinemulsion keine Anwesenheit freier Ölsäure durch Auflösung von Erythrocyten kundtun.

Es zeigte sich nun, daß die Wirksamkeit des Lecithins abhängt
von seiner absoluten Menge,
von seiner Konzentration,
von der Art seiner Emulgierung.

Absolute Mengen von Lecithin, die über 0,004 ccm hinausgingen, hatten regelmäßig alleinhemmende Wirkung. Andererseits wurde die „Antigen"wirkung des Lecithins in Mengen unter 0,0005 ccm verschwindend. Seine Wirkungsbreite für die Reaktion hält sich also in ziemlich engen Grenzen.

Je stärker ferner die Konzentration des Lecithins in der physiologischen Kochsalzlösung war, um so stärker war — bei gleichen absoluten Quantitäten — die alleinhemmende Wirkung. Die Versuche mit Konzentrationen von $^1/_{10}$% wurden infolge dieser störenden Hemmungswirkung weniger deutlich als die mit $^1/_{16}$%. Als Komplement wurde aus nachher zu erörternden Gründen Kaninchenkomplementserum verwendet.

Bezüglich der Emulgierungsart zeigte sich eine weit stärkere Hemmungswirkung des Lecithins, wenn man dessen alkoholische Lösung

langsam in die physiologische Kochsalzlösung eintropfte, als wenn man sie scharf hindurchblies. Die gleiche Beobachtung haben schon Sachs und Rondoni gemacht. Langsam emulgiertes Lecithin verleiht der Emulsion opalescierende, undurchsichtige Färbung, rasch hindurchgeblasenes ändert dagegen die Durchsichtigkeit nur minimal. Offenbar ist es die Größe der emulgierten Teilchen, die diese Änderung der Lichtdurchlässigkeit bewirkt. Es wurde nun gefunden, daß proportional dieser Undurchsichtigkeit, proportional also der Größe der Emulsionspartikelchen, auch die alleinhemmende Wirkung der Emulsion steigt. Hierdurch können Fehlresultate entstehen, die durch additive Hemmungswirkung vorgetäuscht werden. Diese Beobachtung gilt auch — weniger deutlich, aber nachweislich — für die Extraktemulsion.

Folgende Tabelle veranschaulicht das Gesagte. Es sei vorausgeschickt, daß wir den Grad der Hämolyse bezeichnen, nicht den der Hemmung, denn nur ersterer ist direkt augenfällig. Und zwar schätzen wir rein subjektiv nach folgenden Abstufungen:

komplette Lösung,
fast komplette „
sehr starke „
starke „
mäßige „
spurweise „
keine „ = totale Hemmung.

7. November 1908. Tabelle I.

1% alkohol. Lecithinlösung, 1 : 15 physiologischer Kochsalzlösung		Kaninchenkomplementserum 0,2 ccm	0,15 ccm	0,1 ccm	0,05 ccm
1. Schnelle Emulgierung	0,4 ccm	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösg.
	0,2 ccm	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösg.
	0,1 ccm	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösg.	fast kompl. Lösg.
	0,05 ccm	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösg.	sehr starke Lösg.
2. Langsame Emulgierung	0,4 ccm	komplette Lösung	fast kompl. Lösg.	starke Lösung	starke Lösung
	0,2 ccm	komplette Lösung	fast kompl. Lösg.	starke Lösung	starke Lösung
	0,1 ccm	komplette Lösung	sehr starke Lösg.	sehr starke Lösg.	starke Lösung
	0,05 ccm	komplette Lösung	sehr starke Lösg.	sehr starke Lösg.	starke Lösung

Kontrollen: Komplement allein löst in gleichen Dosen komplett.
Beide Emulsionen ohne Komplement lösen nicht.

Das Lecithin hat, wie wir bereits hervorhoben, als Substituens des Antigens nur eine geringe Wirkungsbreite. Wollte man durch größere Mengen oder stärkere Konzentration desselben die Antigenwirkung zu erhöhen versuchen, so würde man gleichzeitig die alleinhemmende Wirkung in unverhältnismäßig größerer Weise steigern. Diese Eigen-

schaft des Lecithins in der Reaktion macht auch seine Anwendung mit Meerschweinchenkomplement zu einer recht unvorteilhaften. Die hämolytische Kraft des Meerschweinchenkomplements ist so stark, daß sie zu dieser geringen Wirkungsbreite des Lecithins nicht in ein für die Reaktion zweckmäßiges Verhältnis zu bringen ist; man müßte die Menge benützten Meerschweinchenkomplementserums so gering ansetzen, daß das Komplement auch an sich keine völlige Hämolyse mehr erzielt. Anders aber liegen die Verhältnisse, sobald an Stelle des Meerschweinchenkomplements das Kaninchenkomplement tritt. Die schwache Komplementwirkung des frischen Kaninchenserums ergibt mit Lecithin ein überaus fein abstufbares Reagens. Freilich erweist sich dieses Reagens nicht als geeignet für Flüssigkeiten, die irgendwelche Tendenz zur Alleinhemmung haben; also für Sera. Wohl aber ist es für den Liquor cerebrospinalis überaus verwendbar. Herr Professor von Dungern hat diese Modifikation zuerst angewandt, und ich habe sie in einer großen Reihe von Fällen ausgeprobt.

Folgender (typischer) Teil eines Versuchsprotokolls beweist zunächst die Unbrauchbarkeit von Lecithin mit Meerschweinchenkomplement.

8. Oktober 1908. Tabelle II.

	Liquor cerebrospinalis 0,02 ccm Kaninchenkomplementserum 0,15 ccm				Liquor derselbe! Meerschweinchenkomplementserum 0,05 ccm			
1% alkohol. Lecithinlösung, 1 : 15 physiol. Kochsalzlösung	0,4 ccm	0,2 ccm	0,1 ccm	0,05 ccm	0,4 ccm	0,2 ccm	0,1 ccm	0,05 ccm
5 Paralyse	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
6 Paralyse	totale Hemmung	totale Hemmung	Spur Lösung	mäßige Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
7 Dementia praecox	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung

Kontrollen: alle Röhrchen haben komplette Lösung.

In einer Reihe von 54 Paralleluntersuchungen von den beiden Kombinationen Lecithin + Kaninchenkomplement und Luesleberextrakt + Meerschweinchenkomplement ergaben allerdings nur drei Fälle ein in jeder der beiden Anordnungen anderes Resultat. Aber die verschieden starke Art des Ausschlages in beiden Kombinationen ist auch bei gleichem Resultat charakteristisch. Ich setze daher einen solchen Teil der Parallelversuchsprotokolle hierher, der zugleich die drei zu besprechenden Fälle enthält. Ich lasse dabei die Ergebnisse der zugleich gemachten Parallelversuche mit den Kombinationen Lecithin + Meerschweinchenkomplement und Luesleberextrakt + Kaninchenkomplement fort, weil erstere schlecht, letztere zumindest ungünstiger als die beiden ersten Anordnungen ausfiel und weil sie kein theoretisches Interesse haben (siehe umstehende Tabelle III).

Tabelle III.

Liquor cerebrospinalis	Meerschweinchenkomplementserum 0,05 ccm + alkohol. Luesleberextrakt, 1 : 15 physiolog. Kochsalzlösung					Kaninchenkomplementserum: 0,2 ccm + alkohol. Lecithinlösung, 1 : 15 physiolog. Kochsalzlösung				
Diagnose: 0,2 ccm	0,4 ccm	0,2 ccm	0,1 ccm	0,05 ccm	0 (Kontrolle)	0,4 ccm	0,2 ccm	0,1 ccm	0,05 ccm	0 (Kontrolle)
40 Epilepsie	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösung	fast kompl. Lösung	fast kompl. Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung
41 Haftpsychose	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
42 Epilepsie	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösung	fast kompl. Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung
43 Katatonie	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
44 Paralyse	fast kompl. Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	starke Lösung	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	komplette Lösung
45 Paralyse	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	Spur Lösung	komplette Lösung	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	komplette Lösung
46 Traumatische Epilepsie	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
47 Kinderlähmung; „Jackson“	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	sehr starke Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
48 Arteriosklerose	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	sehr starke Lösung	fast kompl. Lösung
49 Katatonie	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
50 Arteriosklerose	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	sehr starke Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
51 Chron. Alkoholismus	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	sehr starke Lösung	sehr starke Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
A. N. Tuberc. Meningitis	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	Spur Lösung	Spur Lösung	totale Hemmung	totale Hemmung	fast kompl. Lösung
O. Nichtluetische Kinderkrankh.	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	sehr starke Lösung	sehr starke Lösung	fast kompl. Lösung	fast kompl. Lösung	komplette Lösung
Antigenflüssigkeiten ohne Liquor	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung		fast kompl. Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung	

Auf die diagnostische Bewertung beider Parallelreihen soll in diesem Teile nicht eingegangen werden. Hier handelt es sich lediglich um den Mechanismus der Hemmung der Hämolyse; und da geht aus der Tabelle hervor, daß die Kombination Lecithin + Kaninchenkomplement mit dem Liquor in drei Fällen eine absolute Hemmung erzeugt hat, die durch Additionswirkung angesichts des Ausfalls der Kontrollen sicher nicht erklärbar ist, und an deren Stelle in der Versuchsreihe mit Luesleberextrakt und Meerschweinchenkomplement komplette Hämolyse eingetreten ist. Diese drei Fälle sind 44 (Paralyse), 48 (Arteriosklerose) und A. N. (Tbc. Meningitis). Plaut geht bei der Beurteilung der Güte eines Antigens mit Recht von der Überlegung aus, daß es imstande sein müsse, „in jedem Falle, in dem eine positive Reaktion zu erzielen ist, dieselbe nun auch wirklich herauszubringen“ (S. 32). Allerdings sagt Plaut dies offenbar nur von solchen Fällen aus, die luetisch infizierten Organismen entstammen. Allein ob diese positive Reaktion dann für Lues spezifisch ist oder nicht, das kann mangels theoretischer Unterlagen nur die praktische Erprobung des Verfahrens lehren. Benützt man nur das Kriterium, daß möglichst viele additiv nicht erklärbare Hemmungen erzielt werden, so ergibt sich für die von Dungernsche Modifikation[1]) zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis, daß sie zweifellos ein weit feineres Reagens ist als die bisher gebräuchliche mit Luesleber und Meerschweinchenserum. Das gilt aber nicht ohne weiteres von ihrer praktischen Verwendbarkeit zur Diagnose der Paralyse aus dem Liquor, sondern lediglich von der Möglichkeit, in jedem Falle, wo Hemmung erzielbar ist, eine solche hervorzurufen. Auch die schwachen, als negativ bewerteten Ausschläge in den einzelnen Probierröhrchen der andern Fälle sind — das ließe sich an andern Versuchsprotokollen noch deutlicher demonstrieren — bei Anwendung der Modifikation von Dungerns viel feiner gegeneinander abgestuft und differenziert als bei Anwendung der Wassermannschen Anordnung.

Diese Abstufungen nun, welche der Grad der Hämolyse in den einzelnen Probierröhrchen bei einem und demselben Liquor und verschiedenen Quantitäten des Antigens aufweist, sind von einem gewissen theoretischen Interesse. Sie finden sich nicht nur vielfach beim Liquor, sondern auch oft beim Serum; sie sind ferner durch geeignete Abänderung der Mengenverhältnisse mit jedem der benützten Antigene resp. Komplemente erzeugbar. Wir handeln im folgenden von solchen

---

[1]) Wir verstehen unter dieser Bezeichnung lediglich die oben beschriebene Verwendung der Kombination Lecithin + Kaninchenkomplement, nicht die neuere von Dungern-Hirschfeldsche Vereinfachung der Technik, die Merck in den Handel bringt; über sie haben wir keine Erfahrung; sie ist auch nur für Blutserum verwendbar.

angedeuteten Hemmungstypen, die nicht auf Addition beruhen, und besprechen zunächst die verschiedenen Reaktionstypen, die in einer Reihe mit abgestuften Mengen von Antigen überhaupt eintreten können. Voraussetzung ist hierbei immer, daß die Kontrollen ordnungsgemäß ausgefallen sind.

1. Der gewöhnliche und absolut eindeutige Reaktionstypus — praktisch sicher der wünschenswerteste — besteht darin, daß in allen Probierröhrchen gleichmäßig entweder a) totale Hemmung (positiver Befund) oder b) komplette Lösung (negativer Befund) vorliegt.

2. Ihm fast gleichwertig an Eindeutigkeit ist der ebenfalls sehr häufige Befund, daß der Ausschlag sich ganz minimal bei den geringen Antigenmengen ändert: z. B. im Sinne einer fallenden Antigenmenge:

Antigen-	a) Liquores 2/10	b)
emulsion	Positiver Befund	Negativer Befund
0,8	totale Hemmung	fast komplette Lösung
0,6	„ „	„ „ „
0,4	„ „	„ „ „
0,3	„ „	„ „
0,2	„ „	„ „
0,1	spurenweise Lösung	„ „
0,05	spurenweise bis mäßige Lösung	„ „

Dieser Typus ist wohl der häufigste Reaktionstypus überhaupt. Die Bewertung des Ergebnisses ist auch hier sehr leicht.

3. Der nun folgende Typus sowie die später zu erwähnenden atypischen Reaktionskurven treten nun nicht so ausgesprochen bei Anwendung von Meerschweinchenkomplementserum als vielmehr von Kaninchenkomplementserum mit allen „Antigenen“ auf. Nichtsdestoweniger sind die, worauf noch eingegangen werden soll, keineswegs auf Addition beruhend; und ebensowenig ist das Komplement allein Ursache ihres Eintretens. Auch mit Meerschweinchenkomplement waren sie in einzelnen Fällen erzeugbar. — Der dritte typische Reaktionsausfall ist etwa der folgende:

Liquor 0,2 ccm	Positiver Befund		Negativer Befund	
Antigenemulsion	a	b	c	d
0,8 ccm	totale Hemmung	totale Hemmung	starke Lösung	mäßige Lösung
0,6 „	totale Hemmung	totale Hemmung	starke Lösung	mäßige Lösung
0,4 „	Spur Lösung	totale Hemmung	sehr starke Lösung	starke Lösung
0,3 „	Spur Lösung	mäßige Lösung	fast komplette Lösg.	sehr starke Lösung
0,2 „	mäßige Lösung	starke Lösung	fast komplette Lösg.	komplette Lösung
0,1 „	starke Lösung	starke Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung
0,05 „	starke Lösung	sehr starke Lösung	komplette Lösung	komplette Lösung

In den Fällen b und d ist der Kurvenabfall gleichsam steiler.

Dieser dritte Typus ist nur insofern vom zweiten verschieden, als die Differenz der Hemmungsgrade in den einzelnen Röhrchen größer ist als beim zweiten Typus.

Erheblich seltener und für die Bewertung schwieriger sind die nun folgenden Arten des Ausfalls der Reaktion. Hier empfiehlt sich ein Schematisieren erst dann, wenn wir an einer Anzahl konkreter Beispiele die wichtigsten atypischen Reaktionsarten festgestellt haben. So wurden aus den Protokollen eine Anzahl charakteristischer Fälle herausgesucht und, meist zugleich mit einigen typischen Fällen der gleichen Versuchsreihe, im folgenden zusammengestellt. Es kam bei diesen Fällen, was zu beachten ist, nicht darauf an, ein glattes, eindeutiges Resultat zu erzielen — das wurde durch Paralleluntersuchung mit anderm Extrakt und Komplement im einzelnen Falle festgestellt —; es lag vielmehr daran, festzustellen, inwiefern die möglichst intensive Hemmung von den Quantitätsverhältnissen der wirksamen Faktoren abhängig ist (siehe umstehende Tabelle IV).

Diese Liste, die sich noch vergrößern ließe, enthält eine Anzahl jener atypischen Fälle, wie sie in der beschriebenen Versuchsanordnung immerhin nicht ganz selten auftreten. Auch mit Meerschweinchenkomplement sind diese Reaktionen erzeugbar; allerdings weit seltener und vorwiegend dann, wenn man die Komplementmenge stark vermindert. Wenn man die drei- bis vierfach lösende Minimaldosis davon benützt, so verschwinden alle feineren, angedeuteten Hemmungen.

Die wiedergegebenen Reaktionen nun zerfallen, soweit sie atypisch sind, wiederum in mehrere Gruppen:

4. Eine Anzahl von Liquores reagiert in der Weise, daß die Hemmung um so ausgesprochener wird, je geringer die Antigenmenge ist.

Beispiele: Nr. 781, 803, 804, 818, 844.

5. Ferner findet sich eine Reaktionsart, bei welcher von einem Punkte relativ stärkster Hemmung aus aufwärts und abwärts der Grad der Hämolyse zunimmt. So entsteht eine Hemmungskurve mit einem zum Maximum der Hemmung aufsteigenden und einem absteigenden Teile. Diese Kurve hat in den einzelnen Versuchen jeweils eine verschiedene Form. Manchmal ist sie steil und fällt rasch wieder zum Niveau ab: a) Nr. 732, 809, 812, 834, 835. Manchmal verläuft sie in flachem Bogen: b) Nr. 791, 806, 811, 814, 815, 820. Zuweilen ist fernerhin die Differenz zwischen dem Maximum und Minimum der Hämolyse innerhalb der Kurve eine geringe: Nr. 791, 809, 811, 815; bald ist sie auch eine große: Nr. 732, 814, 820, 834; dazwischen finden sich Übergangsformen: Nr. 806, 812, 835.

6. Endlich kommt eine kleine Anzahl ganz atypischer Fälle zur Beobachtung; wir rechnen hierher

Tabelle IV.

Vorbemerkung: Die einzelnen Kontrollen wurden der Übersicht halber, sobald sie in Ordnung waren, hier nicht besonders aufgeführt.

I. Antigen: Lecithin. Komplement: Kaninchenserum. Liquor immer je 0,2 ccm.

Datum	Nr.	0,4	0,2	0,1	0,05	Res.	Reaktionstypus	Bemerkungen
29. 6. 08	719	totale Hemmung	starke Lösung	totale Hemmung	totale Hemmung	pos.	Atyp. Kurve: 6 a	Komplement 0,1. Alle Kontrollen lösen kompl.
10. 7. 08	732	sehr starke Lösg.	Spur Lösung	mäßige Lösung	sehr starke Lösg.	neg.	Atyp. Kurve: 5 a	„ 0,15. Kontr. o. B.; nur Antigen allein { 0,4 stark / 0,2 sehr stark
20. 7. 08	770	komplette Lösg.	komplette Lösg.	komplette Lösg.	Spur Lösung	neg.	Atypisch	„ 0,1. Alle Kontrollen lösen komplett { 0,1 sehr stark / 0,05 komplett
	771	komplette Lösg.	komplette Lösg.	komplette Lösg.	mäßige Lösung	neg.	Atypisch	
28. 9. 08	780	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	pos.	Typisch: 1 a	Komplement 0,1. Alle Kontrollen lösen kompl.; Antigen 0,4 allein fast komplett
	778	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	Spur Lösung	pos.	Typisch: 2 a	
	779	totale Hemmung	Spur — mäßig L.	totale Hemmung	totale Hemmung	pos.	Atyp. Kurve: 6 a	
7. 10. 08	781	starke Lösung	totale Hemmung	totale Hemmung	totale Hemmung	pos.	Atypisch: 4	Komplement 0,2. Alle Kontrollen lösen kompl.
	782	totale Hemmung	totale Hemmung	starke Lösung	totale Hemmung	pos.	Atyp. Kurve: 6 a	
	783	Spur Lösung	Spur — mäßig L.	komplette Lösg.	komplette Lösg.	neg.	additive Atypie?	cf. Abstufung des Liquors bei fixem Antigen
15. 10. 08	791	Spur Lösung	totale Hemmung	totale Hemmung	Spur — mäßig L.	pos.	Atyp. Kurve: 5 b	Komplement 0,2. Alle Kontrollen lösen kompl.
7. 11. 08	803	komplette Lösg.	starke Lösung	starke Lösung	starke Lösung		Atypisch: 4	Komplement 0,15. Alle Kontrollen lösen kompl.
	804	fast kompl. Lösg.	komplette Lösg.	starke Lösung	starke Lösung		Atyp. Kurve: 6 b	
	805	sehr starke Lösg.	fast kompl. Lösg.	komplette Lösg.	sehr starke Lösg.		Atyp. Kurve: 6 b	

II. Antigen: Alkoholischer Schweineleber-Extrakt 1%. Komplement: Kaninchenserum 0,1. Liquor immer je 0,2 ccm.

Datum	Nr.	Antigen 0,8	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,05	Res.	Reaktionstypus
21. 11. 08	808	mäßige Lösung	mäßig — stark	—	sehr stark		kompl. Lsg.	kompl. Lsg.	kompl. Lsg.	neg.	Typisch: 3 c
	814	Spur Lösung	Spur Lösung	—	totale H.		fast kompl.	fast kompl.	kompl. Lsg.	pos.	Atypische Kurve: 5 b
		mäßige Lösung	starke Lösung	—	fast kompl.		komplett	komplett	komplett		Liquores allein lösen komplett
27. 11. 08	806		starke Lösung	stark	mäßig	stark	fast kompl.			neg.	Atypisch: 5 b
	807		mäßige Lösg.	stark	starke Lösg.	mäßig	fast kompl.			neg.	Atypisch
	809		mäßige Lösg.	mäßig	Hemmung	Spur Lösg.	stark			fragl.	eher pos.! Atypisch: 5 a
	810		mäßig — stark	stark	stark	stark	sehr stark			neg.	Typisch: 3 d
	811		mäßig bis stark	mäßig bis stark	Spur bis H.	Hemmung	Spur — mäß.			pos.?	Atypisch: 5 b
	812		mäßige Lösg.	Spur	Hemmung	Hemmung	sehr stark			pos.	Atypisch: 5 a
	813		totale Hemmg.	totale Hemmg.	Hemmung	Hemmung	Spur			pos.	Typisch 2 a

27. 11. 08	815		Spur Lösung	Hemmg. Spur	Hemmung	Hemmung	mäßig stark			pos.	Atypische Kurve: 5 b
	816		Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung			pos.	Typisch 1 a. Allein aber nur mäßig
	817		Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung			pos.	Typisch 1 a. Allein aber nur mäßig
	818		Spur	Spur	Spur	Hemmung	Hemmung			pos.	Atypisch: 4
	B		Spur	Spur	Spur—mäß.	mäßig	mäßig			pos.	Typisch 2 a. Allein komplett
	S		Hemmung	Spur	Hemmung	Spur	mäßig			pos.	Atypisch: 6 a
		mäßig	stark	stark	sehr stark	komplett	komplett	komplett	komplett		
30. 11. 08	819	stark	sehr stark	sehr stark	sehr stark	sehr stark	komplett	komplett	komplett	neg.	Typisch 3 c, Komplement 0,2
	820	Spur	Spur	Hemmung	Hemmung	Spur	fast kompl.	komplett	komplett	pos.	Atyp. Kurve: 5 b „
	821	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	pos.	Typisch 1 a „
	822	stark	sehr stark	sehr stark	fast kompl.	komplett	komplett	komplett	komplett	neg.	Typisch 3 c „
	823		Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung			pos.	Typisch 1 a „
		stark - sehr stark	sehr stark	sehr stark	fast kompl.	komplett	komplett	komplett	komplett		

III. Antigen: Luetischer Leber-Extrakt. Komplement: Kaninchenserum 0,2 ccm. Liquor je 0,2 ccm.

Datum	Nr.	0,4	0,2	0,1	0,05	Res.	Reaktionstypus	Bemerkungen
15. 12. 08	834	Spur	Hemmung	fast komplett	komplett	pos.? ?	Kurve: 5 a	Alle Kontrollen lösen komplett
	835	stark	Hemmung	mäßig	sehr stark	neg.?	Kurve: 5 a	In Parallelversuchen mit der Wassermannschen Originalversuchsanordnung fielen 834, 835, 836 negativ aus, wenn auch nur undeutlich
	836	Hemmung	Hemmung	sehr stark	komplett	pos.? ?	Typus 3 b	
	837	komplette Lösg.	komplett	komplett	komplett	neg.	Typus 1 b	
	830	Hemmung	Hemmung	Hemmung	Hemmung	pos.!	Typus 1 a	
10. 1. 09	839	sehr stark	sehr stark	sehr stark	komplett	neg.	Typus 2 b	
	840	sehr stark	fast komplett	komplett	fast komplett	neg.	Atypisch: 6 b	Alle Kontrollen lösen komplett
	841	sehr stark	fast komplett	komplett	fast komplett	neg.	Atypisch: 6 b	
	842	komplett	fast komplett	fast komplett	fast komplett	neg.	Typus 2 b	
	843	komplett	komplett	komplett	komplett	neg.	Typus 1 b	
	844	mäßig	Hemmung	Hemmung	Hemmung	pos.	Atypisch: 4	
	847	Hemmung	Hemmung	Hemmung	stark	pos.	Typus 3 a	
	850	sehr stark	fast komplett	komplett	komplett	neg.	Typus 3 c	

a) die Nr. 719, 779, 782 und S,
b) die Nr. 804, 805, 840 und 841.

Hier zeigt sich zwischen zwei starken Graden der Hemmung eine mehr oder weniger deutliche Einsenkung der Kurve, ein Anwachsen der Hämolyse.

Die große Anzahl der atypischen Reaktionsweisen läßt es — ganz abgesehen davon, daß man die einzelnen Versuche ja mit gleichem Resultat wiederholen kann — als ausgeschlossen erscheinen, daß es sich nur um Versuchsfehler handele. Ganz besonders muß hervorgehoben werden, daß diese in einer Kurve verlaufenden, angedeuteten Hemmungsreihen nicht nur auf Additionswirkung beruhen können. Bei der oben angegebenen Versuchsanordnung können lediglich die hemmenden Wirkungen zweier Faktoren sich addieren: des Liquors und der Antigenflüssigkeit. Durch Kontrolle wird aber festgestellt, daß jede dieser Flüssigkeiten bei starker Vermehrung ihrer Menge keine entsprechende antikomplementäre Wirkung hat.

Aus diesen atypischen Reaktionen geht hervor: Lediglich die quantitative Verschiebung der benützten Substanzen gegeneinander läßt von einem Optimum der quantitativen Verhältnisse aus den Ausfall der Reaktion bis zum Nullpunkte herab variieren. Aber auch dies Optimum kann — das hängt nur von der Beschaffenheit des Liquors (resp. Serums) ab — jeweils verschieden intensiv sein; es kann praktisch ebenfalls gleich Null sein (erster Typus; negativer Befund) und von da ab alle Hemmungsgrade bis zur absoluten Hemmung durchlaufen.

Das heißt also: die zu untersuchende Flüssigkeit ist der Träger bestimmter Stoffe, die mit optimalen Mengen von Extrakt die Hämolyse hemmen. Diese Stoffe sind entweder gar nicht, oder in mehr oder minder großen Mengen in der Untersuchungsflüssigkeit suspendiert: und danach fällt die optimale Reaktion mehr oder minder intensiv aus. Je nach der Menge dieser Stoffe in der Untersuchungsflüssigkeit liegt auch das Reaktionsoptimum bei jeweils verschiedenen Quantitäten der Extrakt- resp. Lipoidemulsion. Von dem Optimum der quantitativen Beziehungen ab fällt dann der Intensitätsgrad der Hemmung bis zum Nullpunkt herab.

Ähnlich liegen die prinzipiellen Verhältnisse für die Ausflockungsreaktion. Zudem haben Elias, Neubauer, Porges und Salomon in einer Arbeit die Kurven des Reaktionsausfalls nachgezeichnet und daraus auf die physikalische Natur der Reaktion geschlossen, sie als kolloide Adsorption aufgefaßt. Seligmann und Michaelis haben experimentelle Analogien dazu gefunden. Unsere eben erwähnten Befunde stehen mit den Konsequenzen, welche diese Forscher aus ihren Versuchen ziehen, in guter Übereinstimmung. — Freilich ist

die Komplementablenkung kein so durchsichtiger und eindeutiger Prozeß wie die Ausflockung. Und wir haben ausdrücklich hervorgehoben, daß jene Reaktionskurven etwas Atypisches sind und auch ihre Form durchaus jener Regelmäßigkeit ermangelt, die wir nach den eben gemachten Ausführungen erwarten müßten. — Allein auch diese Tatsache kann unschwer erklärt werden, wenn man die wichtigsten der Faktoren noch mit in Rechnung stellt, die außerdem von Einfluß auf den Ausfall der Reaktion sein könnten. Das sind die in der Untersuchungsflüssigkeit und im Extrakt vorkommenden antikomplementären und hämolytischen Substanzen. Für einen Teil solcher Fälle findet Manwaring in seiner Studie die Erklärung: „Diese Versuche führen zu der Hypothese, daß wahrscheinlich zwei verschiedene Faktoren bei den Erscheinungen mitwirken, die man gewöhnlich zu der Wassermannschen Reaktion rechnet. Der erste Faktor ist eine Summationswirkung von selbständigen antilytischen Körpern, der andere Faktor sind durch die gegenseitige Einwirkung auf chemischem Wege entstehende antilytische Körper.“ Mag dies nun auch nicht erschöpfend sein; jedenfalls ist eine Erklärung der typischen wie der atypischen Reaktionsformen widerspruchsfrei möglich, wenn man beachtet, daß

1. das Hemmungsoptimum bei einer jeweils verschiedenen Antigenmenge liegt,
2. das Hemmungsoptimum jeweils verschieden intensiv ist,
3. das Verhältnis der hämolytischen und antikomplementären Stoffe zueinander in dem Gemische der reagierenden Substanzen jeweils verschieden ist und die Reaktionskurve modifiziert.

Sobald dies letztgenannte Verhältnis durchsichtiger bekannt sein wird, möchten sich vielleicht speziellere Erklärungen auf Grund dieser Faktoren finden lassen; vorerst müßten diese aber noch völlig hypothetisch bleiben; deshalb sehen wir von Versuchen, solche Erklärungen zu formulieren, ab.

Obige Vermutungen werden gestützt durch die Resultate der Versuche, bei denen der Liquor in abgestuften Mengen zu einer optimalen Menge von Komplement und Antigen zugesetzt wurde. Auch hiervon werden einige Beispiele wiedergegeben (Tabelle VI, S. 24).

Die Kurven sind in allen diesen Fällen allerdings nicht sehr deutlich, und zwar wohl deshalb, weil die additive Antikomplementwirkung des Antigens durch diese Versuchsanordnung ausgeschaltet wird. Außerdem steht einer relativ kleinen Anzahl von atypischen Fällen die sehr große Zahl typischer Verlaufsarten entgegen. In einem Falle gelang es allerdings, durch eine genaue Interpolation doch noch eine ganz feine Kurve aufzufinden, wo die erste Versuchsanordnung keine ergeben hatte: Tabelle VII. Doch kann es sich hier um eine inner-

Tabelle VI.

Antigen Lecithin; Komplement Kaninchenserum; aa 0,2 ccm. Liquor abgestuft.

7. Oktober 1908: Alle Kontrollen lösen komplett.

Liquor-Nr.	0,4	0,2	0,1	0,05
1	mäßig	mäßig stark	Spur — Lösung	Hemmung
2	mäßig stark	Spur — mäßig	fast komplett	fast komplett
3	Hemmung	Hemmung	Spur — Lösung	fast komplett

10. Oktober 1908. Alle Kontrollen lösen komplett. Versuchsanordnung wie oben.

Liquor-Nr.	0,4	0,3	0,25	0,2	0,15	0,1	0,05
7	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett
784	stark — sehr	sehr stark	sehr stark	sehr stark	fast komplett	fast komplett	komplett
785	stark — sehr	fast komplett	fast komplett	fast komplett	fast komplett	fast komplett	sehr stark
786		mäßig stark		fast komplett	fast komplett	fast komplett	fast komplett

Aber z. B.: 1. November 1908. Alle Kontrollen lösen komplett. Versuchsanordnung wie oben. Lumbalpunktate abgestuft von 3,2 bis 0,1; 12 Gläser. Alle acht Liquore lösen in allen Röhrchen komplett; keine Kurve.

Tabelle VII.

15. Oktober 1908. Alle Kontrollen lösen komplett. Versuchsanordnung wie oben.

Liquor-Nr.	0,6	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1
8	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett
9	komplett	komplett	sehr stark	fast komplett	komplett	komplett
12	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett

Interpolation von 8:	0,2	0,18	0,16	0,14	0,12	0,1	0,08	0,05	0,02
Resultat:	komplett	sehr stark	fast komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett	komplett

Bei den übrigen Liquores blieb die Interpolation erfolglos.

halb der Versuchsfehlergrenze liegende Schwankung des Hemmungsgrades handeln.

Bei Seren waren derartige Kurven nur in ganz wenigen Fällen erzeugbar, und zwar nicht mit Kaninchenkomplement, dessen hämolytische Kraft gegenüber der Hemmungstendenz der Seren zu gering ist, sondern mit Meerschweinchenkomplement. Von den Versuchen boten 5 Seren das Phänomen; ihre Kurven erscheinen gegenüber den bereits geschilderten in keiner Weise anders geartet, weshalb auf Grund dieses geringen Materials eine Wiedergabe nicht wesentlich erschien.

Wichtiger ist die Frage, woher die Hemmungstendenz der Sera komme. Diese Hemmungstendenz ist nicht der Regel nach, aber oftmals bei denjenigen Seren, die eine positive Wassermannsche Reaktion geben, größer als bei den andern. Es bestand die Möglichkeit, daß wenigstens bei einem Teil dieser Seren die Bindung von Antigen und Antikörper sich bereits präformiert vorfindet. Indessen führten Versuche, dies sicherzustellen, zu keinem Resultat; und ebensowenig zeichneten sich diese Seren durch eine Begünstigung der Cobragifthämolyse aus. Allerdings ergaben die Versuche in dieser Richtung keine rein negativen Resultate und werden fortgesetzt.

Auch eine Reihe von Liquores wiesen eine gewisse Alleinhemmungstendenz auf. Von ihnen wird noch bei der klinischen Erörterung der Ergebnisse zu sprechen sein.

Noch einen letzten Versuch müssen wir erwähnen, der in der Absicht ausgeführt wurde, irgend etwas über die Natur der Reaktion zu erfahren. Es wurde von der Annahme ausgegangen, daß im Gehirn der Paralytiker oder in irgendwelchen Organen die problematische Bindung von Antigen, Antikörper und Komplement, welche bei der Reaktion in vitro vollzogen wird, sich irgendwie abgespielt haben müsse, oder daß zumindest sowohl Antigen als Antikörper in diesen Organen vorhanden sein müßten. Daß die Extrakte aus den Organen von Paralytikern als Antigene wirkten, war bekannt. Um aber die eben gemachte Vermutung nachzuprüfen, wurde unmittelbar post mortem aus dem frischen Gehirn und der Leber einer Paralytischen wässeriger und alkoholischer Extrakt hergestellt und abgestufte Mengen davon mit frischem Komplement und nach 2 Stunden mit Amboceptorblutkörperchen — zur Kontrolle auch bloß mit Amboceptorblutkörperchen allein — versetzt. Es hätte, falls jene Vermutung richtig gewesen wäre, das Komplement abgelenkt werden müssen. Es trat aber vollständige Hämolyse ein; genau wie bei den Extrakten normaler Organe, die nur Antigenfunktion haben.

Alles, was somit über das Wesen der Reaktion theoretisch feststellbar wurde, ist das eine, daß der Ablauf der Reaktion sie als von optimalen Mengenverhältnissen der reagierenden Stoffe abhängig er-

weist. Über die Natur und die Provenienz dieser Stoffe konnte aus dem Reaktionsverlaufe nichts geschlossen werden; ihre Spezifität in dem Sinne, wie Wassermann sie voraussetzte, ist in hohem Maße unwahrscheinlich. Die Tatsache, daß es sich um eine Reaktion optimaler Quanten handelt, verleiht der Vermutung einer kolloiden Adsorption eine gewisse Wahrscheinlichkeit.

Literaturübersicht.

Ein Verzeichnis der gesamten Literatur über die Wassermannsche Reaktion gab Citron in Kraus u. Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung, Bd. II. In der vorliegenden Übersicht werden nur diejenigen Arbeiten erwähnt, welche im Texte mit oder ohne Namensnennung Berücksichtigung fanden.

1. Alzheimer, Zeitschr. f. Psychiatrie **64**. Vereinsbericht.
2. Bauer, J., Berl. klin. Wochenschr. Nr. 17. 1908.
3. Bauer, J., Deutsche med. Wochenschr. Nr. 16. 1908.
4. Bordet et Gengou, Ann. de l'Instit. Pasteur 1901. **15**.
5. Braun, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 48. 1907.
6. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 21. 1906.
7. Eisenberg u. Nitsch, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **3**, Nr. 4.
8. Elias, Neubauer, Porges u. Salomon, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 18. 1908.
9. Dieselben, Ebenda Nr. 21. 1908.
10. Dieselben, Ebenda Nr. 23. 1908.
11. Fischer, O., Ref. der Jahresversammlung d. deutschen Vereins f. Psychiatrie. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie u. psych.-gerichtl. Med. **66**. 1909.
12. Fleischmann, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 10. 1908.
13. Fränkel u. Much, Münch. med. Wochenschr. Nr. 48. 1908.
14. Gaupp, Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie **64**. Vereinsbericht.
15. Hoffmann, Neurol. Centralbl. Nr. 20. 1909.
16. Isabolinsky, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **3**, Nr. 2.
17. Klaußner, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 11. 1908.
18. Derselbe, Ebenda Nr. 26. 1908.
19. Kraus, R., in Wassermann-Kolles Handbuch der pathogenen Mikroorganismen **4**, II. 1904.
20. Landsteiner u. Pötzl, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 17. 1907.
21. Landsteiner, Müller u. Pötzl, Ebenda Nr. 46. 1907.
22. Dieselben, Ebenda Nr. 50. 1907.
23. Levaditi, Presse médicale Nr. 90. 1907.
24. Levaditi et Yamanouchi, Comptes rendues de la Soc. de Biol. **63**, Nr. 38. 1907.
25. Derselbe, Ebenda **64**, Nr. 1. 1908.
26. Manwaring, W. H., Zeitschr. f. Immunitätsforschung **3**, Nr. 4.
27. Marie et Levaditi, Ann. de l'Inst. Pasteur **21**, Nr. 2. 1907.
28. Marshall u. Morgenroth, Zeitschr. f. klin. Med. Nr. 47. 1902.
29. Merzbacher, Centralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie Nr. 192. 1905.
30. Meier, G., Berl. klin. Wochenschr. Nr. 51. 1907.
31. Michaelis, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 35. 1907.
32. Derselbe, Ebenda Nr. 46. 1907.

33. Moreschi, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 38. 1906.
34. Morgenroth u. Stertz, Virchows Archiv **88**, Heft 1.
35. Much, Med. Klinik Nr. 28 u. 29. 1908.
36. Much u. Eichelberg, Med. Klinik Nr. 18. 1908.
37. Neißer, Bruck u. Schucht, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 18. 1906.
38. Nissl, Centralbl. f. Neurol. u. Psychiatrie **15**. 1904.
39. Nonne, Syphilis und Nervensystem. 2. Aufl. 1908.
40. Pappenheim, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde **26**. 1908. Kongreßbericht.
41. Plaut, Münch. med. Wochenschr. Nr. 30. 1907.
42. Derselbe, Die Wassermannsche Serodiagnostik der Syphilis in ihrer Anwendung auf die Psychiatrie. 1909.
43. Porges u. Meier, G., Berl. klin. Wochenschr. Nr. 2. 1908.
44. Dieselben, Ebenda Nr. 15. 1908.
45. Ranke, Münch. med. Wochenschr. Nr. 35. 1909.
45a. Ravaut, Ann. de Dermatol. et de Syphiligraphie, 4. Serie, **4**, S. 537ff.
46. Derselbe, Revue mensuelle de méd. interne et de thérapeut. Nr. 3. 1909.
47. Rehm, Die Cerebrospinalflüssigkeit, in Nissls histol. u. histopatholog. Arbeiten über die Großhirnrinde. **3**, Heft 2. 1909.
48. Römheld, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde **26**. 1908. Kongreßbericht.
49. Sachs u. Altmann, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 10. 1908.
50. Dieselben, Ebenda Nr. 14. 1908.
51. Sachs u. Rondoni, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **1**, Nr. 1.
52. Schatiloff u. Isabolinsky, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **1**, Nr. 2.
53. Schütze, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 5. 1907.
54. Derselbe, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 30. 1907.
55. Seligmann, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **1**, Nr. 2.
56. Seligmann u. Klopstock, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 38. 1908.
57. Stern, Ebenda Nr. 32. 1908.
58. Derselbe, Zeitschr. f. Immunitätsforschung **1**, Nr. 3.
59. Wassermann, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 1. 1907.
60. Derselbe, Ebenda Nr. 50—51. 1907.
61. Derselbe, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 21. 1908.
62. Wassermann, Bruck u. Schucht, Med. Klinik Nr. 55. 1905.
63. Wassermann, Bruck u. Neißer, Ebenda Nr. 19. 1906.
64. Wassermann, Neißer, Bruck u. Schucht, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten **55**, Heft 3. 1906.
65. Wassermann u. Plaut, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 44. 1906.
66. Weil u. Braun, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 49. 1908.
67. Dieselben, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 5. 1908.
68. Dieselben, Ebenda Nr. 18. 1908.
69. Dieselben, Ebenda Nr. 26. 1908.
70. Weygandt, Sitzungsbericht der Physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg. Ref. in d. Deutschen med. Wochenschr. Nr. 30. 1907.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

Lebenslauf.

Als Sohn des Justizrates und königl. Notars Dr. Kronfeld und seiner Gattin geb. Liebmann bin ich am 9. Januar 1886 zu Berlin geboren. Ich bin jüdischer Konfession. Von 1895—1904 besuchte ich das Sophiengymnasium zu Berlin und erlangte die Berechtigung zum einjährig-freiwilligen Militärdienst und das Reifezeugnis. Von 1904—1909 studierte ich Medizin an den Universitäten Jena, München, Berlin und Heidelberg, bestand 1906 zu Berlin das Tentamen physicum und 1909 zu Heidelberg die ärztliche Staatsprüfung. Das praktische Jahr der Mediziner absolvierte ich an der Grossherzoglich Bad. psychiatrischen Universitätsklinik zu Heidelberg und am Städtischen Krankenhause Moabit zu Berlin. Die ärztliche Approbation wurde mir am 1. Juni 1910 erteilt.